

**Zum Vorkommen
einer Pathologischen Kupferspeicherung
in der Leber
bei verschiedenen Hunderassen
im Untersuchungsgut
des Institutes für Tierpathologie München
von Januar 1977 bis März 1987**

Jörg Lechner

1987

Disbui. München

1988



Aus dem Institut für Tierpathologie
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische
Anatomie

ehem. Vorstand: Prof. Dr. J. von Sandersleben

angefertigt unter der Leitung von

Prof. Dr. Dr. habil. A. Pospischil

Universität Zürich

ZUM VORKOMMEN EINER PATHOLOGISCHEN KUPFERSPEICHERUNG
IN DER LEBER BEI VERSCHIEDENEN HUNDERASSEN IM
UNTERSUCHUNGSGUT DES INSTITUTES FÜR TIERPATHOLOGIE MÜNCHEN
VON JANUAR 1977 BIS MÄRZ 1987

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Jörg Lechner

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Korreferent: Prof. Dr. H. Waibl

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

Meinen Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATUR	1
2.1. Physiologie des Kupferstoffwechsels	1
2.2. Kupferspeicherkrankheit des Bedlington- Terriers	3
2.2.1. Vorkommen	3
2.2.2. Klinik	3
2.2.3. Pathologisch-morphologische Befunde	5
2.2.4. Ätiologie und Pathogenese	10
2.3. Kupferspeicherkrankheit bei Hunden anderer Rassen	12
2.3.1. Vorkommen	12
2.3.2. Klinik / Pathologisch-morphologische Befunde	13
2.3.3. Ätiologie und Pathogenese	13
2.4. Kupferspeicherkrankheit bei anderen Tier- arten	14
2.4.1. Vorkommen	14
2.4.2. Klinik	15
2.4.3. Pathologisch-morphologische Befunde	16
2.4.4. Ätiologie und Pathogenese	17
2.5. Morbus Wilson (hepatolenticuläre Degenera- tion) des Menschen	18
2.5.1. Vorkommen	18
2.5.2. Klinik	18

	Seite
2.5.3. Pathologisch-morphologische Befunde	20
2.5.4. Ätiologie und Pathogenese	21
2.6. Vergleich zwischen Morbus Wilson des Menschen und der Kupferspeicherkrankheit des Bedlington-Terriers	23
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	25
3.1. Material und Methodik	25
3.2. Ergebnisse	28
3.3. Diskussion	33
4. ZUSAMMENFASSUNG	39
Summary	
5. ANHANG (Urliste)	45
6. LITERATURVERZEICHNIS	54
Danksagung	63
Lebenslauf	64

1. EINLEITUNG

Die vom Bedlington-Terrier bekannt gewordene, erblich bedingte Kupfer-Speicherkrankheit gewinnt seit einigen Jahren auch bei anderen Hunderassen an Bedeutung.

Beim West-Highland-White Terrier ist eine erbliche Komponente höchstwahrscheinlich, beim Dobermann ergaben sich bereits erste Hinweise.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, inwieweit Hunde, die im Institut für Tierpathologie der Universität München in der Zeit von Januar 1977 bis März 1987 obduziert wurden, eine Kupferspeicherung in der Leber und die damit verbundenen Veränderungen aufwiesen.

2. LITERATUR

2.1. Physiologie des Kupfer-Stoffwechsels

Das Element Kupfer dient als wichtiges Element vieler biochemischer Funktionen.

Es ist z.B. in den meisten Oxidasen enthalten und stellt somit ein Glied der Oxidationskette dar. Da auch die Lysyloxidase, ein Enzym der Kollagen- und Elastinbiosynthese, ein Kupferprotein ist, besitzt Kupfer eine Schlüsselstellung im Bindegewebsstoffwechsel, ebenso in der Entgiftung von Peroxidradikalen. Darüber hinaus

besteht zwischen Cu- und Fe-Stoffwechsel eine enge Verbindung (Harper et al., 1979; Hultgren et al., 1986 a).

Mit der Nahrung aufgenommenes Kupfer wird vorwiegend aus Magen und Duodenum über einen im einzelnen noch nicht geklärten Vorgang resorbiert.

Im Portalblut ist es locker an Serumalbumin gebunden und gelangt in diesem Zustand in die Leber und in andere Gewebe. Der erwachsene, gesunde Organismus verfügt über einen sehr konstanten Kupfergehalt in allen Organen. Nur in Ausnahmesituationen (Streß) ergeben sich stärkere Schwankungen (Dimski, 1986; Keen et al., 1981).

Die Leber stellt das zentrale Organ des Kupferstoffwechsels dar.

Hepatozyten nehmen Kupfer in fast alle subzellulären Fraktionen auf. Als physiologische Referenzwerte werden 200 bis maximal 300 p.p.m. der Leber- Trockensubstanz angegeben (Hardy et al., 1975; Twedt et al., 1979; Ludwig et al., 1980; Owen et al., 1982; Robertson et al., 1983; Kelly et al., 1984; Jubb et al., 1985; Wilsdorf et al., 1985; Hultgren et al., 1986 a; Dimski, 1986). In der Leber wird Kupfer entweder in kupferbindende Enzyme eingebaut, in Coeruloplasmin gespeichert, und/ oder über die Galle wieder ausgeschieden. Diese biliäre Exkretion in den Darm stellt den wichtigsten Eliminationsweg dar, nur geringe Mengen werden direkt über die Niere ausgeschieden (Scheunert et al., 1976; Harper et al., 1979).

Detaillierte Erkenntnisse über den Kupferstoffwechsel des Hundes konnten im Schrifttum nur teilweise gefunden werden. Möglicherweise entsprechen sie den Vorgängen des Menschen (vgl. 2.5.4.)

2.2. Kupfer-Speicherkrankheit des Bedlington-Terriers

2.2.1. Vorkommen

Die ersten Hinweise auf eine erblich bedingte Krankheit beim Bedlington-Terrier erhielten Hardy et al. (1975) durch Beobachtung einer rasch fortschreitenden, schon bei jüngeren Tieren auftretenden und tödlich verlaufenden Lebererkrankung.

Dabei stand neben klinischen Symptomen der pathologisch hohe Gehalt an Kupfer im Lebergewebe im Vordergrund.

Im Laufe der folgenden Jahre wurde diese Bedlington-Terrier-spezifische Krankheit durch mehrere Autoren bestätigt und weiter erforscht.

2.2.2. Klinik

Je nach Qualität und Quantität der Parenchymzerstörung kommt es zu den klinisch feststellbaren Symptomen wie

Mattigkeit, Erbrechen, Anorexie, Abmagerung, Diarrhoe, Aszites, Ikterus, komatösen Zuständen, Blutungsneigung (Zahnfleischbluten), Hämaturie, Proteinurie, hämolytische Anämie bis hin zum Tod.

Diese Symptome können einzeln oder auch in Kombination auftreten. Krankheitsverläufe über zwei, drei und mehr Jahre sind keine Seltenheit, wobei aber auch über plötzliche Todesfälle mit nur zwei- bis dreitägiger klinischer Krankheitsdauer berichtet wird.

Die Lebenserwartung ist bei allen betroffenen Hunden reduziert.

Blutanalysen ergaben Polychromasie und Normoblastose, welche auf die Existenz einer regeneratorschen Antwort im Knochenmark hindeuten. Anisozytose und Poikilozytose wurden bei betroffenen Hunden festgestellt - Ausdruck eines gestörten Eisenstoffwechsels bzw. der Erythrozytenmauser (Hultgren et al., 1986 a).

Coeruloplasminspiegel und Plasma-Kupferwerte bei betroffenen Hunden waren in der Regel unverändert (Twedt et al., 1979; Robertson et al., 1983). Fiebiger (1984) sieht jedoch Hinweise auf ein Absinken der Coeruloplasminkonzentration.

Durch die permanente Kupferanreicherung in der Leber kommt es zu einer z.T. reversiblen, später irreversiblen Leberzellschädigung, die sich anfänglich in einer mehr oder weniger deutlichen Veränderung leberspezifischer Enzyme zeigt.

Im einzelnen fand sich eine Erhöhung von Alanin-Amino-Transferase (ALT), alkalischer Phosphatase (AP) und Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) (Smythe, 1977; Twedt et al., 1979; Robertson et al., 1983; Kelly et al., 1984; Kraft, 1984; Dimski, 1986).

2.2.3. Pathologisch-morphologische Befunde

Bei der Sektion betroffener Hunde können ebenso wie die klinischen Symptome pathologisch-anatomische Veränderungen in unterschiedlicher Ausprägung und Kombination miteinander auftreten.

Schon bei der äußeren Inspektion können Abmagerung und ikterische Schleimhäute, z.T. auch Exsikkose, feststellbar sein. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle stehen neben Aszites die Veränderungen der Leber im Vordergrund. Diese reichen von Schwellung über eine sogenannte Regeneratleber bis hin zur Leberzirrhose.

Die Organgrößen variieren relativ stark, jedoch ist bei Präzirrrose und Zirrhose in der Regel eine deutliche Verkleinerung des Organs festzustellen (Abb. 1).

Die Leberschwellung kann sich als Hyperämie und /oder mit einer deutlichen Läppchenzeichnung darstellen. Weiterhin können kleine Nekroseherde oder narbige Einziehungen der Leberoberfläche beobachtet werden, die in späteren Stadien



auch von Regeneratknoten begleitet sein können.

Die Organfarbe stellt sich mit einer Farbskala von rotbraun bis graugelb dar, die Konsistenz ist je nach Grad des Leberschadens brüchig bis stark verfestigt.

Das Endstadium ist über eine zunehmende Fibrosierung des Lebergewebes die Leberzirrhose, deren Erscheinungsbild von fein- bis grobknotig bis hin zur totalen Auflösung der gesamten Parenchymstruktur charakterisiert wird.

Andere Befunde wie geringgradige Schwellung der Mesenteriallymphknoten, vergrößerte Leberlymphknoten, vergrößerte Milz, geschwollene Nieren, roter Urin und spärliches, rauhes Haar sind Gelegenheitsbefunde, die aber sehr wahrscheinlich mit der chronischen Leberschädigung in Verbindung stehen.

Um die bislang bekannten histopathologischen Erscheinungsformen der Leber besser darstellen zu können, wird in Anlehnung an das Schrifttum eine Einteilung in fünf Schweregrade vorgenommen (Twedt et al., 1979; Eriksson, 1983; Hultgren et al., 1986 a).

Bei Grad I kann in Makrophagen bzw. Kupfferzellen und Hepatozyten ein Pigment gesehen werden, das sich histochemisch als Hämosiderin identifizieren läßt. Weitere lichtmikroskopisch nachweisbare Veränderungen liegen nicht vor.

Bei Grad II sind anwachsender Hämosideringehalt, vereinzelt Herdnekrosen, geringgradige Fibrose um die Zentralvene und eine geringgradige Vakuolisierung einzelner Hepatozyten zu beobachten. Kernpyknosen sind im Bereich der Nekroseherde lokalisiert.

Grad III zeigt zusätzlich eine beginnende Cholestase mit Gallezyklindern, eine chronisch aktive Entzündung im Glisson'schen Dreieck und eine sich von portal bis ins Läppchen-Zentrum ausbreitende Fibrose.

Bei Grad IV kann bereits eine Zirrhose mit relativ großen Nekrosebezirken gesehen werden, um welche sich Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten gruppieren. Gallengangsproliferationen, starke Vakuolisierung der Hepatozyten und eine einsetzende Regeneration vervollständigen das Bild. Es wird angenommen, daß die Entzündungsinfiltrate die Hepatozytenregeneration (turn over) beschleunigen (Jubb et al., 1985).

Grad V, der das eigentliche Endstadium bildet, ist durch große konfluierende Nekroseherde und eine stark ausgeprägte Zirrhose mit all ihren typischen Erscheinungsformen gekennzeichnet. Diese hochgradige Veränderung der Leberstruktur macht ein Erkennen des Leberläppchenaufbaues oft unmöglich (Twedt et al., 1979; Eriksson, 1983; Kelly et al., 1984; Hultgren et al., 1986 a).

Kupfer kann in der Zelle ab einer gewissen Konzentration mittels spezieller Färbungen nachgewiesen werden , wobei Menge und Verteilung des in den Leberzellen gespeicherten Kupfers überprüfbar werden .

Bei der Anwendung bestimmter Färbemethoden lassen sich Granula darstellen, die im Zytoplasma der Hepatozyten verstreut liegen und die sich bei der Untersuchung mit dem Elektronenmikroskop als kupferbeladene Lysosomen identifizieren lassen (Twedt et al., 1979; Ludwig et al., 1980). Daraus ergibt sich folgende Gradeinteilung:

- Grad I : Nur vereinzelt Hepatozyten mit kleinen schwarzen Granula (s. Abb. 2)
- Grad II : Mehrere Zellen enthalten, vor allem zentrolobulär, Kupfergranula (s. Abb. 2)
- Grad III: Deutliche Mengen- und Größenzunahme der zentrolobulär angesammelten Granula
- Grad IV : Massive Einspeicherung von großen Granula bis in die Läppchen-Peripherie reichend (s. Abb. 3)
- Grad V : Deutlich ausgeprägter Wechsel zwischen massivster Einspeicherung und fast kupferfreien Bezirken (Bindegewebe, Regeneratknoten) (s. Abb. 4)

Die Gradeinteilung der pathologisch-morphologischen Veränderungen und die semiquantitative Einteilung des gespeicherten Kupfers sind unabhängig voneinander, so daß

auch hochgradige Leberparenchymschäden mit geringen Kupfermengen kombiniert sein können und umgekehrt.

Als absolute, chemisch analysierte Kupferwerte wurden Mengen bis über 10 000 p.p.m. in der Leber-Trockensubstanz ermittelt (Owen et al., 1982; Johnson et al., 1984). Als Referenzwerte werden im allgemeinen 200-300 p.p.m. pro Gewichtseinheit der Leber-Trockensubstanz angesehen.

Weitergehende Untersuchungen zeigten, daß neben Kupfer häufig auch Lipofuszin (sog. Alterspigment) in den Granula enthalten ist (Jubb et al., 1985; Hultgren et al., 1986 a).

Die Anhäufung der kupferhaltigen Granula beginnt zentrolobulär, breitet sich in die Läppchen-Peripherie hin aus und durchsetzt in schweren Fällen das gesamte Lebergewebe. Eine Ausnahme davon bilden nur die Regeneratknoten bzw. -zellen, die sehr groß erscheinen und entweder keine oder nur sehr wenige Kupfergranula enthalten. Bei Grad V der Leberveränderungen läßt sich eine Abnahme der Kupfergranula feststellen, die sich durch eine völlige Zerstörung der Leberzelle und eine bindegewebige Organisation des zugrundegegangenen Gewebes erklären läßt.

Neben Hämosiderinablagerungen in Milz und Knochenmark konnten in schweren Fällen eine tubuläre Degeneration und Nekrose der Nieren festgestellt werden (Owen et al., 1982; Eriksson, 1983; Hultgren et al., 1986 a).

2.2.4. Ätiologie und Pathogenese

Nachdem alles auf einen genetischen Defekt als Ursache der Kupfer-Speicherkrankheit beim Bedlington-Terrier hindeutete und bereits Hardy et al.(1975) den Verdacht daraufhin äußerten, bewiesen Johnson et al.(1980) einen autosomal rezessiven Erbgang beim Bedlington Terrier. Beide Geschlechter sind in gleichem Maße betroffen (Owen et al.,1982; 1983; Hultgren et al.,1986 a).

In der Pathogenese der Kupferspeicherkrankheit sind bislang noch nicht alle Fragen geklärt.

Die Ursache der chronisch-progressiven Hepatitis und deren Folgen beruht auf einer Stoffwechselstörung im Kupferhaushalt, die zu einer massiven Speicherung dieses Schwermetalls in die Leberzellen führt.

Die meisten Autoren sehen eine Kupfertransportstörung der Hepatozyten bzw. einen Ausscheidungsdefekt als causa prima an (Owen et al.,1982; Kraft, 1984; Wilsdorf et al.,1985; Dimski,1986).

Der genaue pathogenetische Vorgang der Kupferakkumulation ist aber noch nicht beschrieben.

Die Symptome Mattigkeit, Erbrechen, Anorexie und Abmagerung erklären sich durch die eingeschränkte bzw. völlig sistierende Entgiftungsfunktion der Leber und der Niere und den damit im Zusammenhang stehenden Anstieg von Stoffwechselprodukten.

Als Folge des bindegewebigen Umbaus der Leber kommt es sekundär zu einer Behinderung des venösen Blutflusses, d.h. der venöse hydrostatische Druck steigt, Flüssigkeit tritt in die Bauchhöhle aus (Aszites).

Die komatösen Zustände sind Folge der "Vergiftung" (Coma hepaticum, Hepatoenzephalopathie).

Die Blutungsneigung entsteht durch den mangelhaften Aufbau von Gerinnungsfaktoren in der Leber (Hardy et al., 1977; Twedt et al., 1979; Robertson et al., 1983; Fiebiger, 1984; Kelly et al., 1984; Wilsdorf et al., 1985; Hultgren et al., 1986 a).

Die Veränderungen der leberspezifischen Enzyme sind Folgen einer Zellschädigung bzw. des völligen Zelluntergangs. Durch die hohe Kupferakkumulation in den Lysosomen der Leberzelle platzen diese und führen zu einer Nekrose des betroffenen Hepatozyten (Dimski, 1986).

Daß von der Ablagerung vor allem die Lysosomen betroffen sind, wurde durch elektronenmikroskopische Untersuchungen und durch histochemische Färbungen bewiesen (Twedt et al., 1979; Su et al., 1982).

2.3. Kupfer-Speicherkrankheit bei Hunden anderer Rassen

2.3.1. Vorkommen

Thornburg et al. veröffentlichten 1981 einen Bericht über "einen ungewöhnlichen Fall von chronischer Hepatitis bei einem Kerry-Blue-Terrier" mit pathologischer Kupfer-speicherung in der Leber.

Johnson et al. (1982) und Thornburg et al. (1984) berichten über eine chronische Hepatitis bzw. über stark erhöhte Kupferwerte beim Dobermann.

Auffallend ist, daß vor allem Hündinnen betroffen sind. Die Autoren berichten über ein Verhältnis von 10:1 (weiblich:männlich).

Thornburg et al. (1986) veröffentlichten einen ausführlichen Bericht über eine "erbliche Kupferintoxikation bei West-Highland-White-Terriern" mit Leberkupferwerten bis zum 22-fachen der physiologischen Kupferkonzentration.

Reihenuntersuchungen bei Hunden mit Leberzirrhose auf erhöhte Leber-Kupferwerte zeigten, daß neben Bedlington-Terrier, Dobermann und West-Highland-White-Terrier auch andere Rassen wie Cocker-Spaniel, Deutscher Schäferhund, Samoyede und Labrador mit zum Teil stark erhöhten Leber-Kupferwerten gefunden werden können. Dabei werden Höchstwerte bis zu 2202 p.p.m. in der Leber-Trocken-

substanz ermittelt (Thornburg et al., 1983 a; c; e; 1984; 1985 b).

2.3.2. Klinik / Pathologisch - morphologische Befunde

Die Symptomatik ist sowohl in Bezug auf Variation und Ausprägung mit der Kupfer-Speicherkrankheit des Bedlington-Terriers identisch, ebenso die morphologischen Veränderungen.

2.3.3. Ätiologie und Pathogenese

Ein Hinweis auf eine mögliche, erbliche Komponente ergibt sich durch die Häufung der Erkrankung beim Dobermann .

Die Ursache dieser Kupferanreicherung in der Leber wird auch hier in einem Ausscheidungsdefekt gesehen (Johnson et al., 1982).

Daß die Krankheit des West-Highland-White-Terriers erblich ist, bewiesen Thornburg et al. (1985 b, 1986) mit entsprechenden Kreuzungen zwischen betroffenen Hunden untereinander und/oder nicht betroffenen Hunden.

Über Ursache und Entstehung der pathologisch - erhöhten Kupferwerte in der Leber der anderen Hunderassen

existieren noch keine gesicherten Angaben.

2.4. Kupfer - Speicherkrankheiten bei anderen Tierarten

2.4.1. Vorkommen

Daß Kupfer auch für andere Tierarten eine hochtoxische Substanz darstellt, ist seit langem bekannt.

Bei Rind und Schaf wird über entsprechende Fälle berichtet, die aber in die klassischen Vergiftungen einzuordnen sind, denn es handelt sich hierbei nicht um eine genuine Stoffwechselstörung, sondern um eine Folge einer falschen Diät mit Überangebot von Kupfer im Futter.

Diese Kupfervergiftung kann zur akuten oder chronischen Erkrankung der betroffenen Tiere führen.

Die akute Vergiftung ist sehr selten, da die Tiere nur durch falsche Dosierungen, Mißverständnisse oder Unfälle zu solch großen Kupfermengen gelangen, die zur akuten Vergiftung nötig sind.

Die chronische Kupferintoxikation hat dagegen weit größere Bedeutung.

Eine erhöhte Kupferaufnahme über längere Zeit hat je nach Darreichungsform des Kupfers, Menge und Sensibilität der betroffenen Tierart unterschiedliche Folgen.

Obstspritzmittel (Kupfersulfat), zum Teil obsolete

Antiparasitica, hoher Kupfergehalt des Bodens, die Kleeart *Trifolium subterraneum*, mit Schweinegülle frisch gedüngte Weiden und mit Kupfer stark angereicherte Milchaustauscher sind als wichtigste Kupferquellen in der Literatur angegeben (Clegg, 1956; Barden et al., 1962; Todd et al., 1962; 1963; Baur, 1967; Weiss et al., 1967; 1968).

Das Schaf ist davon am häufigsten betroffen.

Beim Rind, das erheblich unempfindlicher auf erhöhte Kupferzufuhr reagiert, sind besonders die Kälber betroffen.

Beim Schwein sind Kupfervergiftungen relativ selten. Kupfer gilt für diese Tierart bis zu 250 p.p.m. nicht als toxisch, sondern wachstumsfördernd (Kirchgessner et al., 1961).

Kupferintoxikationen bei den übrigen Säugetieren und auch bei Vögeln müssen als Ausnahmen betrachtet werden.

2.4.2. Klinik

Die klinischen Symptome äußern sich in Müdigkeit, angestrenzter Atmung, rotbraunem oder grünlichem Harn und ikterischen Schleimhäuten. Auch plötzliche Todesfälle ohne vorhergehende klinische Erscheinungen treten auf.

Eine hämolytische Krise wird häufig durch Streß, wie Futterumstellung, Transport o.ä. ausgelöst.

Bei einer Blutuntersuchung sind Hämoglobinämie, Methämoglobinbildung, Bilirubinämie und ein Anstieg des Serumkupfergehaltes regelmäßig feststellbar.

2.4.3. Pathologisch-morphologische Befunde

Pathologisch-anatomisch zeigt sich ein generalisierter Ikterus. Bei der histologischen Untersuchung finden sich vor allem Leber- und Nierenschädigungen, Leberzellnekrosen, schollige Degeneration des Zytoplasmas, Kernwandhyperchromasie, Kernpyknosen, fein - bis groß- tropfige Verfettung, schwarze Kupfergranula, Zubildung des interlobulären Bindegewebes, Gallengangsproliferationen, Regeneratknoten, ausgeprägte Leberzirrhose, glomeruläre und tubuläre Nierennekrosen (Todd et al., 1962; 1963; Weiss et al., 1967; 1968).

Beim Rind sind Symptomatik und pathologisch-morphologische Befunde mit der Kupfervergiftung der Schafe vergleichbar (Baur 1967).

Chemisch-analytisch bestimmte Leberkupferwerte ergaben bis zu 2300 p.p.m. Kupfer in der Lebertrockensubstanz.

(angegebene Referenzwerte für das Kalb : 150-750 p.p.m.,

für das Lamm : 50-250 p.p.m.) (Shand et al., 1957; Weiss et al., 1967).

2.4.4. Ätiologie und Pathogenese

Im Gegensatz zur Kupfer-Speicherkrankheit des Hundes, die durch eine allmähliche Akkumulation physiologischer Kupfermengen charakterisiert ist, stellt bei anderen Tierarten der stark überhöhte Kupfergehalt der Nahrung die causa prima dar.

Einen wesentlichen Faktor stellt dabei die Verabreichungsform dar, z.B. ist wässrig gelöstes Kupfersulfat giftiger als das trockene Salz.

Der dadurch unphysiologisch hohe Serum-Kupferspiegel ist der Grund für die massive Schädigung der Erythrozyten.

Die pathogenetischen Vorgänge entsprechen denen des Hundes.

2.5. Morbus Wilson (hepatolenticuläre Degeneration) des Menschen

Die Wilson'sche Krankheit soll an dieser Stelle erwähnt werden, da sie interessante vergleichbare Aspekte zur Kupfer-Speicherkrankheit des Hundes beinhaltet.

2.5.1. Vorkommen

Diese Krankheit des Menschen wurde erstmals 1912 von Wilson publiziert. In seiner Monographie über die "Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver" beschreibt er ausführlich diese familiäre, mit Leberzirrhose vergesellschaftete Nervenkrankheit (Wilson, 1912).

Die Ursache liegt auch hier in einer vermehrten Ablagerung von Kupfer in der Leber, zusätzlich aber noch in Gehirn, Auge, Niere und anderen Geweben.

2.5.2. Klinik

Die ersten Symptome treten bereits im jugendlichen Alter auf; im Vordergrund stehen dabei die neurologischen Ausfallserscheinungen.

Die Krankheit beginnt im frühen Erwachsenenalter und verläuft .schleichend über viele Jahre mit zunehmender Verschlechterung. Vorherrschendes Symptom ist dabei schwerer Tremor, der bei willkürlicher Bewegung verstärkt wird und bei massiver Ausprägung keine koordinierten Aktionen mehr zuläßt.

Als weiteres Symptom ist sowohl bei akutem als auch bei chronischem Verlauf ein grün-bräunlicher Ring an der Hinterseite der Cornea zu sehen. Dieser sogenannte "Kayser-Fleischer`sche Ring" ist bei seinem Auftreten als pathognomonisch für die Wilson`sche Krankheit einzustufen.

Das klinische Erscheinungsbild der Zirrhose ist ein obligater Befund; häufig findet sich in der Anamnese eine Gelbsucht. Dennoch wird die Krankheit oft erst dann diagnostiziert, wenn neurologische Symptome nach mehrjährigem Krankheitsverlauf hinzutreten, da der Leberschaden lange Zeit gut kompensiert werden kann oder anfänglich andere Ursachen (Hepatitis, Cholelithiasis, u.a.) in Betracht gezogen werden.

Die Nierenveränderungen sind klinisch anhand einer bei fortschreitender Krankheit zunehmenden Aminoacidurie feststellbar. Da im Blut keine Abweichungen vom physiologischen Aminosäurespiegel vorliegen, deutet die Aminoacidurie auf eine renale Tubulusschädigung hin.

Diese Tubulusdefekte äußern sich auch in Glukosurie bei normaler Glucosetoleranz, Phosphaturie bei niedrigem

Serum-Phosphatspiegel und Uricosurie bei niedrigen Harnsäurewerten im Blut. Gleichzeitig ist die tubuläre Ausscheidung von p-Aminohippursäure (PAH) gestört.

(Matthews, 1956; Kaufmann et al., 1958; Sherlock, 1965; Lier et al., 1975; Sternlieb, 1976, 1979; Ritland et al., 1977; Schreier, 1979; Sherlock et al., 1981).

2.5.3. Pathologisch - morphologische Befunde

Die Leberzirrhose äußert sich in einer Schrumpfung des Organs und einer fein- oder grobknotigen höckrigen Oberfläche. Histologisch sind Bindegewebszubildungen, unregelmäßige Haufen von Parenchymzellen, Entzündungszellen, Gallengangsproliferationen sowie fettige Veränderungen zu erkennen.

Elektronenmikroskopisch findet man Lysosomen mit Kupfereinlagerung unterschiedlicher Intensität.

Das pathologisch-anatomische Substrat des Kayser-Fleischer-Ringes ist ein braungrünes, kupferhaltiges Pigment in der Descemet'schen Membran an der Hinterseite der Cornea.

Die Degeneration der Basalganglien erfolgt in der Regel symmetrisch. Im Putamen finden sich Erweichungsherde und Höhlenbildungen unterschiedlicher Größe. Weiterhin können

pathologische Veränderungen in der Substantia nigra, im Olivenkern, im Nucleus ruber und im Kleinhirn gesehen werden. Die Herdgröße variiert von nur mikroskopisch sichtbarer Degeneration bis zu riesigen zystischen Höhlenbildungen.

Bei ad exitum gekommenen Patienten wird das histologische Bild des Gehirns von Alzheimerzellen (sehr großen Gliazellen) beherrscht. (Matthews, 1956; Anderson et al., 1960; Sherlock, 1965, 1975, 1981; Sternlieb, 1968, 1976, 1979; Goldfischer et al., 1968; Jain et al., 1978; Schreier, 1979; Popper et al., 1979; Remmele, 1984).

2.5.4. Ätiologie und Pathogenese

Daß es sich beim Morbus Wilson um einen autosomal rezessiven Erbgang handelt, ist eindeutig geklärt und bewiesen. (Matthews, 1956; Sherlock, 1965, 1975; Sternlieb, 1979; Schreier, 1979; Remmele, 1984).

Beim gesunden Menschen sorgt eine exakt kontrollierte Steuerung dafür, daß dem Körper ausreichende Kupfermengen zugeführt werden, ohne daß dies zu einer pathologischen Anreicherung des Metalls im Organismus führt.

Die Resorption erfolgt im Magen und oberen Dünndarm, wo Kupfer mit Hilfe von Liganden durch die Mucosa geschleust wird.

An Albumin gebunden wird es in die Leber transportiert und ergänzt dort den Kupfer-Pool. Der Überschuß wird zum Teil an andere metallbindende Proteine fixiert oder durch die Galle abtransportiert. Ein Teil des Metalls wird in der Leber in Coeruloplasmin (Ferrooxidase) eingebaut und in die Körperflüssigkeiten ausgeschieden.

Bei Kupferüberschuß versucht die Leber, das Metall in Proteine der Lysosomen und Mitochondrien einzubauen und so zu "entgiften". Die genauen Mechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt. Das Hypophysen-Nebennieren-System und die Genitalhormone besitzen einen gewissen Einfluß auf den Kupferhaushalt.

Als pathophysiologisches Geschehen des Morbus Wilson wurde zunächst bei betroffenen Patienten ein erniedrigter Serum-Coeruloplasminspiegel entdeckt. Später zeigte sich aber an größerem Patientenmaterial, daß diese Verminderung einer außerordentlichen Variation unterliegt.

Dennoch gilt eine genetisch bedingte fehlerhafte Synthese von Coeruloplasmin derzeit als wahrscheinlichste Ursache des Leidens.

Eine Reihe von Autoren akzeptiert diese Theorie nicht, sondern postuliert ein abnormales Speicherprotein mit erhöhter Kupferaffinität.

Aus der gestörten Kupferelimination resultiert die pathologische Speicherung in Gehirn, Auge, Leber und

Niere, wobei die Veränderungen am Auge in der Regel keine negativen Folgen nach sich ziehen.

Die Zellschädigung von Gehirn, Leber und Niere beruht auf der Zytotoxizität von Kupfer und wird durch Regenerations- bzw. Reparationsmechanismen mehr oder weniger kompensiert (Lindquist, 1969).

2.6. Vergleich zwischen der Kupfer-Speicherkrankheit des Hundes mit der hepatolentikulären Degeneration des Menschen (M. Wilson).

Die Kupfer-Speicherkrankheit des Bedlington-Terriers wird häufig als vergleichbare Erkrankung bzw. Modell für die hepatolentikuläre Degeneration des Menschen herangezogen und umgekehrt.

Eine Gemeinsamkeit dieser Kupfer-Speicherkrankheiten ist die Tatsache, daß beide Erkrankungen durch ein autosomal rezessives Gen übertragen werden.

Weiterhin bewirkt bei beiden Erkrankungen das Schwermetall Kupfer schwerwiegende Leberveränderungen, die sich zuerst als fokale Hepatitis, später dann als chronische Hepatitis bis hin zur nodulären Leberzirrhose zeigen.

Kupfer akkumuliert dabei jeweils in den Lysosomen.

Die hämolytische Anämie kann fakultativ ebenfalls beim

M. Wilson und der Kupfer-Speicherkrankheit des Bedlington-Terriers beobachtet werden.

Wichtige Unterschiede hingegen liegen in der Lokalisation der Kupferablagerungen in den Organen.

Bisher wurde beim Bedlington-Terrier kupfer-positives Material fast ausschließlich im Lebergewebe nachgewiesen, nur selten und in geringen Mengen auch in anderen Organen (Niere, Gehirn).

Im Gegensatz dazu akkumuliert Kupfer beim Menschen regelmäßig massiv in Leber, Gehirn, Niere und zusätzlich auch in der Cornea. Diese Veränderungen am menschlichen Auge (sog. Kayser-Fleischer'scher Ring) konnten beim Hund bisher nicht festgestellt werden.

Auch ist die Verteilung des Kupfers im Lämpchen der menschlichen Leber ohne bevorzugte Lokalisation, sondern primär diffus. Beim Hund hingegen wird eine sich von zentrolobulär über die Intermediärzone bis letztlich über das gesamte Lämpchen ausbreitende Kupfereinlagerung festgestellt.

Durch die Beteiligung des Gehirns kommt es beim Menschen zu neurologischer Symptomatik, welche beim Hund nicht auftritt. Hingegen wird das sogenannte hepatoenzepale Syndrom, ein durch den mangelnden Abbau toxischer Stoffwechselprodukte durch die Leber bedingter Symptomenkomplex, bei beiden Spezies in gleicher Weise beobachtet.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methodik

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet das Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie München über den Zeitraum von Januar 1977 bis März 1987. Aus den Tagebüchern und Protokollen wurden 203 Fälle, in denen chronische oder nicht näher ansprechbare Leberveränderungen protokolliert waren, ausgewählt sowie deren Vorbericht, Rasse, Alter, Geschlecht, Todesart, Befunde und Diagnosen erfaßt.

Von den Rassen, bei denen im Schrifttum eine erbliche Disposition bekannt ist bzw. angenommen wird, nämlich Bedlington-Terrier, West-Highland-White-Terrier und Dobermann-Hunde, wurden auch jene 8 Fälle mit in die Untersuchung einbezogen, bei denen keine chronischen, sondern nur akute, pathologische Leberveränderungen protokolliert worden sind.

Zur Auswertung gelangten histologische Schnitte von 203 Leberproben. Soweit vorhanden, wurden auch die Gewebe anderer Organe (123 Nierenschnitte, 26 Milzschnitte) überprüft.

Die Gewebeschnitte wurden nach standardisierten Methoden hergestellt und folgenden Färbungen unterzogen:

Haemalaun-Eosin (HE), Masson-Trichrom-Färbung (MT), Weigert-Elastica-van Gieson (WEG), Berliner-Blau-Reaktion (BB).

Der Kupfernachweis erfolgte mit Rubean-Wasserstoff nach der Methode von Okamoto und Utamura (Uzman, 1956; Romeis, 1968), da diese Färbemethode im Institut geläufig war und im Schrifttum eine Nachweisgrenze von etwa 500 p.p.m. angegeben wird (Geisel et al., 1984; Thornburg et al., 1985 a).

Der histologische Kupfernachweis wurde in Anlehnung an die im Schrifttum angegebene Graduierung nach der Menge der Kupferpartikel im Lebergewebe semiquantitativ in 5 Schweregrade unterteilt.

Grad I (Spuren): kleine Partikel in geringer Menge in Einzelzellen (Abb. 2).

Grad II (geringgradig, ggr.): kleine Kupfergranula in Leberzellgruppen mehrerer Läppchenzentren.

Grad III (mittelgradig, mgr.): vorwiegend zentrolobuläre, teilweise auch intermediäre Ansammlung einer größeren Zahl von größenmäßig zunehmenden Kupferpartikeln.

Grad IV (hochgradig, hgr.): In jedem Leberläppchen zentrolobulär, intermediär und z.T. peripher in größerer Menge Kupferpartikel (Abb. 3).

Grad V (höchstgradig, hhgr.): in fast allen Leberzellen zahlreiche, teilweise konfluierende plaqueähnliche Kupferpartikel (Abb. 4).

Die Beurteilung erfolgte ausschließlich an unverändertem Lebergewebe. Regeneratknoten, deren Zellen keine oder nur relativ kleine Kupfergranula enthalten, wurden nicht zur Beurteilung des Kupfergehaltes herangezogen.

In einer Reihe von Fällen war die Beurteilung der Gewebeschnitte durch kristalline Formolniederschläge erschwert. Um eine Verwechselung der Kupfergranula mit diesen Ablagerungen zu vermeiden, erfolgte in jedem Falle eine Entfernung des Formols nach der Methode von Kardasewitsch (Romeis, 1968).

Darüber hinaus wurden die Schnitte in Zweifelsfällen mit einem Polarisationsfilter untersucht, um die lichtdoppeltbrechenden Formalinkristalle von den nicht-kristallinen Kupfergranula zu unterscheiden.

Um eine übersichtliche Auswertung der pathologisch-morphologischen Befunde der kupferpositiven Fälle vornehmen zu können, war es notwendig, eine Einteilung in 3 Kategorien zu erstellen.

Kategorie 1: Dystrophie, teilweise mit regeneratischem
Umbau

Kategorie 2: Hepatitis, teilweise mit degenerativen und
regenerativen Veränderungen

Kategorie 3: Zirrhose

Daß Einzelfälle (z.B. Cholestase ohne andere Leberschäden)

nicht eindeutig zuzuordnen waren, wurde zu Gunsten der Übersicht in Kauf genommen.

3.2. Ergebnisse

Kupferpositives Material konnte nur im Lebergewebe festgestellt werden. Untersuchtes Nierengewebe enthielt kein histologisch nachweisbares Kupfer.

In den 203 ausgesuchten Fällen sind 65 Tiere mit histologisch positivem Kupfernachweis in der Leber enthalten. Diese gehören 17 verschiedenen Rassen an. Sie sind hinsichtlich ihrer Geschlechtsverteilung und des Grades des Kupfergehaltes zahlenmäßig in Tabelle 1 aufgelistet.

Bei folgenden alphabetisch aufgeführten Rassen haben die Untersuchungen ein negatives Ergebnis (Zahl der Fälle in Klammern): Beagle (1), Bracke (1), Chow-Chow (1), Collie (1), Dogge (1), Foxterrier (2), Irischer Wolfshund (1), Jagd-Terrier (2), Niederlaufhund (1), Pekinese (1), Schnauzer (3), Shitzu (1), Spitz (2), Türkischer Hirtenhund (1), Ungarischer Hirtenhund (1), West-Highland-White-Terrier (3), Yorkshire (4).

Die Auswertung der Altersangaben ist in Abbildung 5 dargestellt. Sie ergibt, daß eine Kupferspeicherung bei

Hunden vom 1. bis zum 14. Lebensjahr (mit Ausnahme des 2. Lebensjahres) nachweisbar ist. Die Mehrzahl ist im mittleren und höheren Alter gegeben. Eine Häufung von Fällen bestimmter Rassen ist in den unterschiedlichen Altersgruppen nicht festzustellen.

Eine Abhängigkeit des Schweregrades der Kupferspeicherung sowie der pathologischen Leberveränderung von bestimmten Altersgruppen ist nicht erkennbar, d.h. daß in jedem Alter sowohl Fälle mit geringer Kupferspeicherung und leichten Leberschäden als auch mit massiver Kupferspeicherung und schwersten Leberveränderungen vorkommen können (vgl. Anhang).

Der Grad des Kupfergehaltes im Lebergewebe bei zu drei Gruppen zusammengefaßten Leberveränderungen (Dystrophie, teilweise mit regeneratischem Umbau; Hepatitis, teilweise mit degenerativer und regenerativer Veränderung; Zirrhose) ist entsprechend der Häufigkeit der Fälle in Tabelle 2 aufgelistet.

Kupfergranula lassen sich im wesentlichen nur in den nicht veränderten Leberzellen nachweisen.

Regeneratzellen und granulomatöse Herde sind bei Grad II-III stets kupferfrei, bei Grad IV nur ganz vereinzelt, bei Grad V jedoch häufiger von kleinen Kupfergranula durchsetzt (Abb. 3 und 4).

Bei der Untersuchung der Grade IV und V ist in 6 von 9 in

Rasse	1, Ges.-	2, pos.	3, Geschl.		Kupfergehalt Grad				
	n	n	m	w	I	II	III	IV	V
Afghane	2	1		1		1			
Airdale	1	1	1			1			
Bedlington	11	7	3	4				2	5
Belg. Schäferhd.	1	1		1	1				
Boxer	6	1	1			1			
Dackel	35	10	5	5	6	3	1		
Dalmatiner	2	1		1		1			
Dobermann	23	15	6	9	4	5	6		
Dt. Schäferhd.	14	4	2	2	2	2			
Kuvasz	1	1		1	1				
Mischling	23	10	2	8	3	4	1	2	
Münsterländer	1	1	1		1				
Pinscher	2	2	1	1		2			
Pudel	24	3	2	1	2	1			
Scotch-Terrier	2	1	1		1				
Spaniel	25	5	4	1	1	3	1		
Weimaraner	1	1	1		1				
Sa.	174	65	30	35	23	24	9	4	5

Tabelle 1:

Hunderassen mit pathologischer Kupferspeicherung

1, Gesamtzahl der untersuchten Hunde dieser Rasse

2, Zahl der positiven Fälle dieser Rasse

3, Geschlecht

Kupfer- gehalt	Art der morphol. Veränderung	Anzahl n
GRAD	Dystrophie, teilweise mit regenerat. Umbau	16
I	Hepatitis, teilweise mit degen.- und regen. Veränderung	1
n = 23	Zirrhose	6
GRAD	Dystrophie, teilweise mit regenerat. Umbau	15
II	Hepatitis, teilweise mit degen.- und regen. Veränderung	2
n = 24	Zirrhose	7
GRAD	Dystrophie, teilweise mit regenerat. Umbau	3
III	Hepatitis, teilweise mit degen.- und regen. Veränderung	2
n = 9	Zirrhose	4
GRAD	Dystrophie, teilweise mit regenerat. Umbau	—
IV	Hepatitis, teilweise mit degen.- und regen. Veränderung	1
n = 4	Zirrhose	3
GRAD	Dystrophie, teilweise mit regenerat. Umbau	1
V	Hepatitis, teilweise mit degen.- und regen. Veränderung	—
n = 5	Zirrhose	4

Tabelle 2:

Die morphologischen Befunde in der Leber bei unterschiedlichem Kupfergehalt

Anzahl der
Hunde

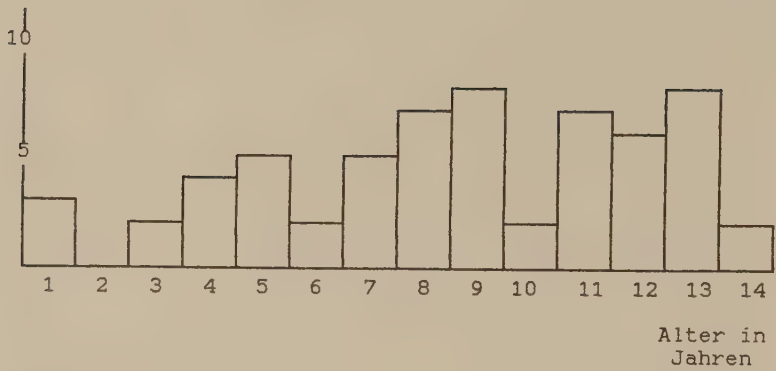


Abb. 5:

Altersverteilung von 65 kupferpositiven Hunden

Hämalaun-Eosin-gefärbten Schnitten eine teils schollige, teils granula-ähnliche Struktur des Zytoplasmas auffällig.

3.3. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß bei Hunden verschiedener Rassen eine pathologisch erhöhte Kupferspeicherung im Lebergewebe vorkommen kann.

Die aus dem Schrifttum bekannten, häufig betroffenen Hunderassen wie Bedlington-Terrier und Dobermann stellen auch in der eigenen Untersuchung einen großen Anteil der kupferpositiven Fälle. Von 23 Dobermann-Hunden sind 15, von 11 Bedlington-Terriern 7 Tiere positiv.

Insofern können die Ergebnisse der im Literaturteil genannten Autoren bestätigt werden.

Keine Übereinstimmung der Ergebnisse mit den Literaturangaben liegen demgegenüber beim West-Highland-White-Terrier im eigenen Material vor. Diese Hunderasse wird ebenfalls als für die Kupfer- Speicherkrankheit besonders prädestiniert angegeben (Thornburg et al., 1985 b, 1986).

Bei den 3 im eigenen Patientengut überprüften West-Highland-White-Terriern mit pathologischen Leberveränderungen ließ sich histologisch kein Kupfer im Lebergewebe nachweisen.

Es stellt sich die Frage, ob es sich hierbei um ein rein

zufälliges Ergebnis handelt; die Fallzahl ist, verglichen mit der der oben angeführten Autoren, sehr gering, so daß aus den eigenen Befunden kein Widerspruch gegen die Befunde der anderen Autoren abgeleitet werden kann.

Ein besonders interessantes Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist die Tatsache, daß neben den vorstehend besprochenen Hunderassen insgesamt 12 weitere Hunderassen und Mischlingshunde von einer pathologischen Kupferspeicherung in der Leber betroffen sein können.

Auch Thornburg et al. (1985 b) haben in ihren Untersuchungen eine analoge Beobachtung publiziert: neben Bedlington- Terrier, West-Highland-White-Terrier und Dobermann geben sie entsprechende Befunde auch bei Schäferhund, Cocker- spaniel, Retriever und Labrador an. Durch die Befunde im Münchener Sektionsgut wird das Rasspektrum erheblich erweitert.

Auffallend ist, daß neben reinrassigen Tieren auch viele Mischlinge einen pathologischen Kupfergehalt der Leber aufweisen können.

Es stellt sich die Frage, ob bei diesen Tieren, wie bei Bedlington- und West-Highland-White-Terrier, auch eine erbliche Disposition vorliegt, oder ob andere Faktoren (z.B. Fütterung, Haltung) für die abnorme Kupferspeicherung verantwortlich sind.

Beide Fragestellungen können nicht geklärt werden. Zum einen liegen keine oder nur ungenügende Angaben über die Elterntiere vor, zum anderen sind keine Hinweise aus dem

Vorbericht zu möglichen ursächlichen Faktoren der übermäßigen Kupferspeicherung gegeben.

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt die Frage nach einer Geschlechtsdisposition der weiblichen Hunde dar, nachdem Johnson et al. (1982) beim Dobermann ein Verhältnis weiblich : männlich von 10 : 1 angegeben haben. Im eigenen Material sind Dobermann-Hündinnen mit 9 von 15 Tieren ebenfalls deutlich häufiger betroffen. Allerdings ist das Verhältnis von 3 : 2 bei weitem nicht so prägnant wie bei den Fällen von Johnson et al. (1982).

In diesem Zusammenhang soll auch auf das häufigere Betroffensein weiblicher Tiere bei Mischlingen im eigenen Material im Verhältnis von 4 : 1 hingewiesen werden. Faßt man jedoch alle Rassen zusammen, ergibt sich nur ein geringes Übergewicht der weiblichen Tiere (35 : 30).

Grundsätzlich ist zu der Frage dieses überwiegenden Anteils weiblicher Tiere anzumerken, daß die Zahlen nur mit äußerster Zurückhaltung interpretiert werden dürfen, da nicht bekannt ist, welche geschlechtliche Zusammensetzung die Gesamtpopulation des jeweiligen Einzugsgebietes aufweist.

Die Dominanz des weiblichen Geschlechts bei bestimmten Rassen in den bisher vorliegenden Untersuchungen kann möglicherweise mit einem Überwiegen weiblicher Tiere in der Hundepopulation korreliert sein.

Die Aufschlüsselung der kupferpositiven Fälle nach dem Alter der betroffenen Tiere zeigt, daß eine vermehrte Kupferspeicherung in jedem Alter vorkommen kann, auch bereits im ersten Lebensjahr.

Bemerkenswert ist dabei, daß offenbar auch keine Beziehungen zwischen der Menge des eingelagerten Kupfers sowie des Schweregrades der Leberveränderungen und dem Alter der betroffenen Tiere besteht.

Eine weitergehende Interpretation der Altersaufteilung, aufgrund der Tatsache, daß im mittleren und höheren Alter mehr Fälle mit Kupferspeicherung gegeben sind als im jugendlichen Alter, ist m. E. unzulässig. Es kann keine Relation zur Altersstruktur des im Untersuchungszeitraum angefallenen übrigen Materials (ohne Kupferspeicherung) sowie der Gesamtpopulation der Hunde des Einzugsbereiches hergestellt werden.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß bei den Rassen Bedlington-Terrier, Dobermann und Mischlingen die stärksten Grade des Leber-Kupfergehaltes gefunden wurden (Grad III-V).

Alle übrigen Rassen zeigen nur eine geringe Akkumulation im Lebergewebe (Grad I-II, in Einzelfällen bis III).

Eine Erklärung dieser Unterschiede ist weitgehend spekulativ. Immerhin ist eine bei bestimmten Rassen bestehende Veranlagung zur verstärkten Kupferspeicherung in Betracht zu ziehen. Möglicherweise ergeben sich hierzu an einem größeren Untersuchungsgut weitere Anhaltspunkte.

Mit Tabelle 2 wurden die verschiedenen Leberveränderungen dem Grad der Kupferspeicherung gegenüber gestellt.

Aus den Ergebnissen läßt sich eine Tendenz dahingehend erkennen, daß der Schweregrad der Leberveränderung mit einem steigenden Kupfergehalt zunimmt.

Das ist daran erkennbar, daß geringe Grade einer Kupferspeicherung in der überwiegenden Zahl der Fälle lediglich mit dystrophischen und regeneratorschen Veränderungen vergesellschaftet sind, eine starke Kupferspeicherung demgegenüber in der Mehrzahl der Fälle mit zirrhatischen Prozessen kombiniert ist.

Dies läßt den Schluß zu, daß die Qualität der pathologischen Leberveränderungen mit der Quantität des eingelagerten Kupfers korreliert.

Die Frage, warum Regeneratzellen und Granulome im Vergleich zum übrigen Gewebe kein oder nur sehr wenig Kupfer aufweisen, ist ebenfalls nicht schlüssig zu klären. Es ist möglich, daß eine Kupferspeicherung, bedingt durch die erst relativ kurze Lebensdauer der Regeneratzellen, einen noch nicht vergleichbaren Grad erreicht, wie in den länger existierenden, normalen Leberzellen.

Es ist aber auch zu erwägen, daß die Kupferspeicherkapazität der unreifen Regeneratzellen noch minimal ist und erst mit der Ausreifung der Zellen zunimmt.

Wie bereits im Literaturteil erläutert, bestehen zur Pathogenese der Kupferspeicherung uneinheitliche Ansichten.

Hierzu kann anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse kein grundlegender Beitrag erbracht werden. Lediglich hinsichtlich der primären Galleabflußstörung als Ursache der Kupferakkumulation im Lebergewebe ergeben sich aus den histologischen Befunden zusätzliche Gesichtspunkte.

Doige et al. (1981) haben diese Pathogenese aufgrund klinischer Symptome beim Dobermann als wahrscheinlich diskutiert.

Bei den eigenen histologisch durchgeführten Untersuchungen gab es nur einen Fall einer mittelgradigen Cholestase mit einem sehr geringen Kupfergehalt (Fall Nr.1849/82). Ansonsten wurde eine Cholestase nur bei fortgeschrittener Zirrhose in geringem Ausmaß gesehen, wie es bei Zirrhosen der unterschiedlichsten Genese allgemein bekannt ist (Dahme, 1983). Aus der Tatsache, daß in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Cholestase fehlt, resultiert, daß gegenüber diesem pathogenetischem Prinzip Zweifel angebracht sind.

4. Zusammenfassung

Aus dem Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie München von Januar 1977 bis März 1987 wurden insgesamt 203 dem Sektionsprotokoll nach pathologisch veränderte Hunde-Lebern auf das Vorliegen einer histologisch nachweisbaren Kupferspeicherung untersucht.

In 65 Fällen konnte eine Kupferspeicherung nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse lassen folgende Aussagen zu:

1. Außer den nach dem Schrifttum für eine Kupferspeicherung veranlagten Rassen wie Bedlington-Terrier und Dobermann fanden sich auch Fälle bei den Rassen Afghane, Airdale, Belgischer Schäferhund, Boxer, Dackel, Dalmatiner, Deutscher Schäferhund, Kuvasz, Münsterländer, Pinscher, Pudel, Scotch-Terrier, Spaniel und Weimaraner sowie bei Mischlingen.

3 Fälle von West-Highland-White-Terriern, bei denen andernorts in bestimmten Zuchtlinien eine hereditäre Prädisposition nachgewiesen worden ist, waren hinsichtlich einer Kupferspeicherung negativ.

2. Der Anteil weiblicher Tiere im Untersuchungsgut überwiegt den der männlichen. Die Relation ist rassemäßig unterschiedlich. Eine Prädisposition der Hunde weiblichen Geschlechts ist daraus allerdings nicht ableitbar, da der Vergleich mit der Zusammensetzung der Hundepopulation des

Einzugsbereiches fehlt.'

3. Kupferspeicherung in der Leber kommt in jedem Alter, auch bei sehr jungen Tieren vor. Die Stärke der Kupferspeicherung und der Leberveränderungen ist ebenfalls nicht altersabhängig.

4. Der stärkste Kupfergehalt in der Leber lag bei Hunden der Rassen Bedlington-Terrier und Dobermann und bei Mischlingen vor. Bei allen übrigen Rassen war die Kupferspeicherung wesentlich geringer.

5. Pathologisch-morphologisch besteht eine Tendenz zur Zunahme des Schweregrades der Leberveränderungen mit der Stärke der Kupferspeicherung in der Leber. Die Formen reichen von dystrophischen Veränderungen, teilweise mit regenerativem Umbau, über entzündliche Prozesse mit degenerativen und regenerativen Vorgängen bis zur Zirrhose.

6. Die histologischen Befunde sprechen gegen die Annahme einer ursächlichen Bedeutung des primären Gallestaus für eine pathologische Kupferspeicherung.

SUMMARY

Comparative Analysis Of Canine Breeds Showing Pathologic Hepatic Alterations Due To Copper Accumulation

The Institut of Pathology at the University for Veterinary Medicine in Munich, during the time from January 1977 to March of 1987 examined 203 canine livers which showed pathological alterations. Upon histological examination for copper 65 cases with significant accumulation were found.

The results of this study led to the following observations:

1. In addition to the breeds of dogs that show a tendency towards copper accumulation (Bedlington-Terrier, Doberman-Pinschers) the ability to store copper was also discovered in Afghane, Airdale, Belgic Sheepdog, Boxer, Dackel, Dalmatiner, German Sheepdog, Kuvasz, Münsterländer, Pinscher, Poodle, Scotch-Terrier, Spaniel, Weimaraner and Bastards.

Three cases of West-Highland-White- Terriers showed no evidence of copper accumulation despite the fact that they are genetically predisposed.

2. More female than male canines were examined in this study, but due to the inability to accurately compare the canine population in Munich, a predisposition in dogs of

the female sex cannot be proven.

The predomination of copper accumulation between male vs. female dogs varied between breeds.

3. These data showed no correlation between the age of the dogs with respect to copper accumulation and thereby liver alterations.

4. The breeds showing the most significant copper accumulation were the Bedlington-Terriers, the Doberman-Pinschers and the Bastards.

5. The amount of hepatic alterations demonstrated a direct correlation with the amount of copper accumulation within the liver. These alterations ranged from dystrophical deformation - with partial regeneration - to the infectious processes with degenerated as well as regenerated forms, and the cirrhosis.

6. The histological data disputes the theory that a gall bladder obstruction is the primary cause of pathological copper accumulations in the liver.



Abb. 1

Tgb.Nr. 1701/84: Bedlington-Terrier; m, 7 J.;
Hochgradige Leberschrumpfung durch atrophische
Leberzirrhose (noduläre Form) und pulpöse Milz-
schwellung bei fortgeschrittener Kupferspeicher-
krankheit.

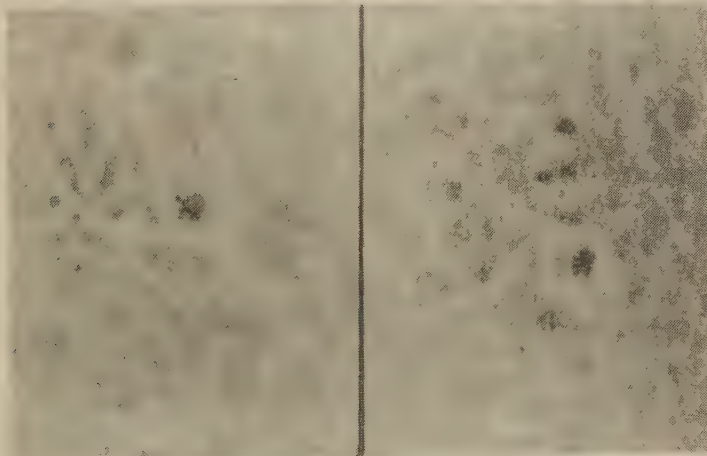


Abb. 2, linke Hälfte

Tgb.Nr. 507/82: Dackel-Mischling; (w), 6 J.;
makrosk. Befund: mgr. Leberdystrophie
histol. Befund: Kupferspeicherung in einer
Einzelzelle, Kupfernachweis Grad I; mittleres
Trockensystem.

Abb. 2, rechte Hälfte

Tgb.Nr. 2087/84; Dackel; (w), 11,5 J.;
makrosk. Befund: mgr. knotig-regenerat. Umbau
histol. Befund: Zellgruppe mit Kupferspeiche-
rung, Kupfernachweis Grad I; mittleres
Trockensystem.

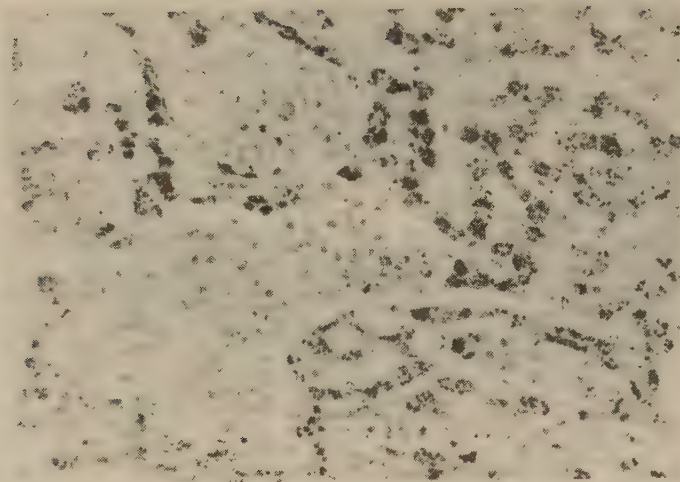


Abb. 3

Tgb.Nr. 2620/85; Mischling; w, 12 J.;
makrosk. Befund: mgr. atrophische Zirrhose
histol. Befund: erhebliche Kupferspeicherung,
Kupfernachweis Grad IV, Granulome enthalten nur
Spuren von Kupfer; mittleres Trockensystem.

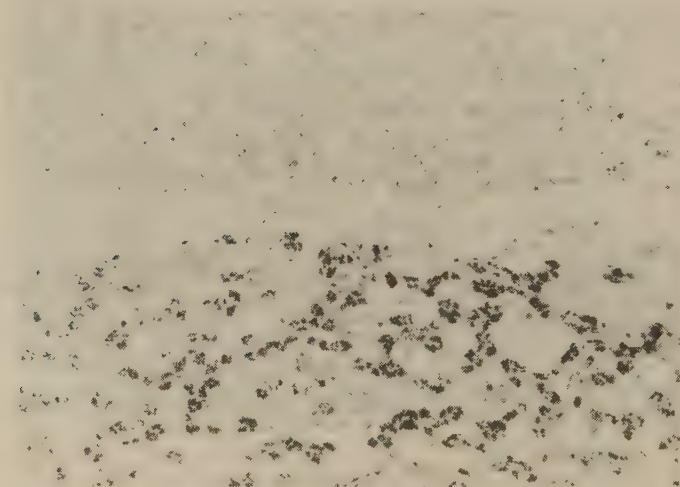


Abb. 4

Tgb.Nr. 669/87; Bedlington-Terrier; m, 13 J.;
makrosk. Befund: hgr. regenerat. Umbau der Leber
histol. Befund: in der unteren Hälfte erhebliche
Kupferspeicherung, in der oberen Hälfte geringe
Mengen von Kupfergranula in den Regeneratknoten.
Kupfernachweis Grad V; mittleres Trockensystem.

5. ANHANG

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w	+ / v	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer-nachweis
77	1153	Bedlington-Terrier	14,0	m	v	renale Urämie, osteorenales Syndrom	beginnende Zirrhose mit hgr. regen. Komponente	Grad IV
	1634	Dobermann	2,5	w	+	Leberzirrhose	hgr. Zirrhose	Grad III
	1877	KH-Dackel	11,0	w	v	unklare Infektion	hgr. Dystrophie mit dez. hepatit. Komponente	Grad I
78	80	LH-Dackel	11,0	w	+	Parenchyminsuffizienz	mgr. Dystrophie	Grad II
	304	Bedlington-Terrier	4,0	w	v	postnekrotische Leberzirrhose	mgr. Zirrhose	Grad V
	537	Pudel	8,0	m	v	hepatorenales Syndrom	mgr. regen. Umbau	Grad II
	1190	Dalmatiner	3,0	w	+	Leberzirrhose mit Gallengangsproliferation	hgr. Zirrhose mit erheblicher interstit. Komponente	Grad II
79	1008	Dobermann	8,5	m	+	Leberzirrhose	hgr. Zirrhose	Grad II
80	146	Bedlington-Terrier	8,0	w	v	beginnende Leberzirrhose	mgr. Zirrhose	Grad V

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w	+/-	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer- nachweis
80	650	Dobermann	5,0	w	+	Ikterus (Blutparasitose ?), Intoxikation	mgr. Zirrhose	Grad I
	1324	Cocker-Spaniel	13,0	m	v	Regeneratleber; Vorb.: Hepatopathie	mgr. regen. Umbau, ggr. interstit. Hepatitis	Grad II
	1432	Pudel	0,5	m	+	atrophische Leberzirrhose	mgr. Zirrhose	Grad IV
	2235	Scotch-Terrier	9,0	m	+	akutes Herzversagen bei allg. Parenchyminsuffizienz, vordergründig Hepato- und Nephropathie	hgr. regen. Umbau	Grad I
81	51	Pudel	13,0	m	v	Regeneratleber, Hodentumor	hgr. regen. Umbau mit hgr. Vakuolli- sierung	Grad I
	93	Münsterländer	5,0	m	v	Angiopathie, regen. Leberumbau; Vorb.: Lebertumor	mgr. regen. Umbau	Grad I

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w +/-v	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer- nachweis
81	499	Weimaraner	8,0	m	+	Glomerulonephritis, Praezirrhose?, Lungengerüst- verkalkung	mgr. Zirrhose Grad I
	674	Cocker-Spaniel	11,0	m	v	Leberzirrhose (atrophisch)	mgr. Zirrhose Grad II
	1031	RH-Dackel	13,0	m	v	Disopathie, M. Cushing; Vorb.: Hepatopathie	mgr. regen. Umbau Grad I
	1781	Bobtail-Mix	8,0	w	+	Leberzirrhose, generalisierter Ikterus	mgr. Zirrhose Grad I
	1790	Dobermann	8,0	m	v	renale Urämie; Vorb.: Hepatopathie	mgr. regen. Umbau; Praezirrhose Grad III
	2023	Dobermann	4,0	w	v	generalisierter Ikterus, Leberzirrhose (atrophisch)	mgr. Zirrhose (atrophisch) Grad II
	2275	Dobermann	9,0	w	v	metastasierendes Bronchial-Ca.	mgr. regen. Umbau Grad III

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w +/-v	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer- nachweis
82	507	Dackel-Mix	6,0	(w) +	allg. Parenchymdegeneration bei Kreislaufstörg. unklarer Genese, Vorb.: Hepatopathie	mgr. Dystrophie	Grad I
	834	Dobermann	7,0	w +	Herzdilatation (idiopathisch), Vorb.: Verd. auf Leberparenchymschaden	mgr. Dystrophie	Grad I
	1413	Airdale	5,0	m v	renale Urämie, Leptospirose?	mgr. Dystrophie mit leichter hepatit. Komponente	Grad II
	1849	Cocker-Spaniel	11,0	m +	hämolytischer Ikterus	mgr. Dystrophie mit mgr. intrahepat. Cholestase	Grad I
	1914	Dt. Schäferhund	9,0	w +	myeloische Leukose	mgr. Dystrophie mit leichter hepatit. Komponente	Grad I
	2326	Pinscher-Mix	9,0	w v	renale Urämie	mgr. dystroph.- regen. Umbau	Grad II

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w	+/-v	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer-nachweis
83	815	Puli-Mix	12,0	w	v	primäres Adeno-Ca der Lunge	mgr. regen. Umbau mit herdf. massiver Vakuolisierung	Grad II
	897	Bedlington-Terrier	5,0	w	+	Kupferspeicherkrankheit, Peritonitis nach perf. Duodenalulcus, M. Cushing-Verdacht	mgr. Zirrhose mit hgr. regen. Komponente	Grad V
	1017	RH-Dackel	13,0	m	v	hepatorenales Syndrom bei traumatisch bed. Leberruptur	mgr. dystroph. regen. Umbau	Grad I
	1256	Afghane	11,0	w	v	malignes Mesotheliom	hgr. regen. Umbau	Grad II
	1722	Pudel	14,0	w	v	Leberdystrophie	mgr. Dystrophie	Grad I
	1867	Dt. Schäferhund	11,0	m	v	chron. Gastroenteritis unklarer Genese	mgr. regen. Umbau	Grad II
	2092	Dt. Schäferhd-Mix	6,5	m	v	Leberzirrhose	hgr. Zirrhose	Grad II
	2099	Cocker-Spaniel	9,0	w	v	progrediente Leberzirrhose	hgr. Zirrhose	Grad II
	2498	Dobermann	8,0	(w)	+	Kardiomyopathie	mgr. interstit. Hepatitis, hgr. Hyperämie	Grad III

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w	+/-	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer- nachweis
84	723	Belg. Schäfer- hund	5,0	w	?	lymphat. Leukose	hgr. regen. Umbau	Grad I
	852	Dt. Schäferhund	10,0	m	v	Duraverknöcherung Arthrosen	hgr. regen. Umbau	Grad II
	1202	KH-Dackel	9,0	m	v	Tonsillen-Platten- epithel-Ca	mgr. regen. Umbau mit herdf. hgr. Vakuolisierung	Grad I
	1286	RH-Dackel	8,0	w	v	Oesophagus-Ca	mgr. regen. Umbau mit hepatit. Kom- ponente	Grad III
	1701	Bedlington- Terrier	7,0	m	v	chron. Kupferspeicherkrank- heit, Vorb.: Hepatopathie, Ikterus	hgr.atroph.Zirrhose	Grad V
	2043	Mischling	5,0	w	+	chron. interstit. Hepatitis, Glomerulonephritis	chron. interstit. Hepatitis mit mgr. regen. Umbau	Grad III
	2087	Dackel	11,5	(w)	v	Hepato- und Nephropathie	mgr. knotig-regen. Umbau	Grad I
	2183	Dobermann	9,0	(w)	+	Herzfibrosen	mgr. Dystrophie mit dez. hepatit. Komponente	Grad III

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w +/v	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer-nachweis
84	2287	Boxer	12,0	(m)	v	mgr. regen. Umbau, zahlreiche Granulome mit Vakuolisierung	Grad II
	2365	Cocker-Spaniel	13,0	m	v	hgr. Zirrhose	Grad III
85	1	RH-Dackel	12,0	m	v	mgr. regen. Umbau mit hgr. fettiger Degeneration	Grad II
	342	Mischling	4,0	(w)	v	ggr. Hepatitis	Grad II
	642	Dobermann	11,0	m	+	hgr. Zirrhose	Grad III
	712	Dobermann	7,0	m	+	mgr. dystroph. Umbau mit hepatit. Komponente	Grad II
	802	Bedlington-Terrier	12,0	(w)	v	mgr. interstit. Hepatitis, mgr. regen. Umbau	Grad IV
	860	LH-Dackel	12,5	m	v	hgr. regen. Umbau mit hepatitischer Komponente	Grad I

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w +/v	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer- nachweis
85	939	Pinscher	7,0	w +	Herz-Kreislaufver- sagen	mgr. regen. Umbau mit mgr. Vakuoli- sierung	Grad II
	1274	Pinscher	13,0	m v	Mitralinsuffizienz, Hauttumoren	hgr. regen. Umbau mit mgr. Vakuoli- sierung	Grad II
	1406	KH-Dackel	0,7	w v	Leberzirrhose, Vorb.: Ikterus, Leberwerte erhöht	mgr. Zirrhose	Grad II
	1746	Dobermann	4,0	m +	Leberdystrophie, Vorb.: Ikterus	mgr. Dystrophie, hypox. Nekrosen in Läppchenzentren	Grad II
	2418	Spaniel-Mix	1,0	w +	Lymphosarkom, Gastroenteritis	mgr. Dystrophie mit dez. interstit. Hepatitis	Grad I
	2540	Dobermann	8,0	m v		mgr. Zirrhose	Grad I
	2620	Mischling	12,0	w v	Mamma-Ca	mgr. atrophische Zirrhose	Grad IV
86	958	Kuvasz	7,0	w +	Leberzirrhose Vorb.: Ikterus	hgr. Zirrhose	Grad I
	1028	Dobermann	3,0	w v	Kardiomyopathie, Intoxikation	hgr. Hyperämie mit hepatit. Komponente	Grad I

Jahr	Tgb. Nr.	Rasse	Alter (Jahre)	m/w +/v	Todes- bzw. Krankheitsursache	Leberbefund	Kupfer-nachweis
86	2335	Dobermann	6,0	w +	Blutverlust aus Magenulcus, Dermatitis	mgr. Dystrophie mit ggr. Bindegewebszubildung	Grad II
87	128	Dt. Schäferhund	10,0	w v	Gastroenteritis vom Parvotyp	mgr. regen. Umbau mit zirrhotischer Komponente (Praezirrhose)	Grad I
	669	Bedlington-Terrier	13,0	m v	Kupferspeicherkrankheit, renale Urämie, Herzinsuffizienz	hgr. regen. Umbau	Grad V

Erläuterungen

Tgb.Nr. : Tagebuchnummer

m/w : m = männlich
(m) = männlich - kastriert
w = weiblich
(w) = weiblich - kastriert

+/v : + = gestorben
v = getötet

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Anderson P.J., H. Popper (1960)
Changes in hepatic structure in Wilson's disease
Amer. J. Pathol. 36 : 483 - 491
- Anthony P.P., K.G. Ishak , N.C. Nayak , H.E. Poulsen ,
P.J. Scheuer, L.H. Sobin (1977)
The morphology of cirrhosis : definition ,
nomenclature and classification
Bull. Wld. Hlth. Org. 55 : 521 - 528
- Barden P.J., A. Robertson (1962)
Experimental copper poisoning in sheep
Vet. Rec. 74 : 252 - 256
- Baur P. (1967)
Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese
einer durch Ikterus, Leberzirrhose und Leber-
dystrophie gekennzeichneten Kälberkrankheit
Vet. med. Diss. München
- Bettendorf U., O. Klinge , K. Morgenroth , W. Remmele
(1984)
Pathologie II Hrsg. : W. Remmele
Springer - Verlag Berlin , Heidelberg , New York
Tokyo : 647
- Brobst D.F., W.D. Schall (1972)
Needle biopsy of the canine liver and
correlation of laboratory data with
histopathologic observations
J. of Amer. Vet. Med. Ass. 161 : 382 - 388
- Clegg F.G. (1956)
An outbreak of copper poisoning in sheep
Vet. Rec. 68 : 332 - 338
- Chalifoux A., P. Major , N. Bonneau , L. de G. Gelinas
(1973)
Nodular cirrhosis in a dog
Vet. Med. / Small Animal Clinician 68 : 363 -
366
- Cottier H. (1980)
Pathogenese 1
Springer - Verlag Berlin - Heidelberg - New
York : 718 - 734 und 844 - 845
- Dahme E. (1983)
In Dahme, Weiss: Grundriß der speziellen
pathologischen Anatomie der Haustiere
Enke-Verlag 3. Auflage : 193

- Dimski D.S. (1986)
Inherited copper toxicosis in the dog
Southwest. Vet. 37 , 3 : 251 - 253
- Doige C.E., S. Lester (1981)
Chronic active hepatitis in dogs - A review of
14 cases
J. Amer. An. Hosp. Ass. 17 : 725 - 730
- Ericksson J. (1983)
Copper toxicosis in Bedlington Terriers
Acta Vet. Scand. 24 : 148 - 152
- Feldman B., C.L. Keen , J. Kaneko , T.B. Farver (1981)
Anemia of inflammatory disease in the dog :
Measurement of hepatic superoxide dismutase ,
hepatic nonheme iron , copper , zinc , and
ceruloplasmin and serum iron copper and zinc
Amer. J. Vet. Res. 7 : 1114 - 1117
- Fiebiger I. (1984)
Kupferintoxikation beim Bedlington - Terrier
Tierärztliche Umschau 3 : 202 -205
- Geisel O., I. Fiebiger (1984)
Die Leberbiopsie beim Hunde.
Indikationen und technische Durchführung sowie
Möglichkeiten und Grenzen der histologischen
Diagnostik
In Effem-Forschung für Kleintiernahrung
Report Nr. 19 : 11- 19
- Goldfischer S., I. Sternlieb (1968)
Changes in the distribution of hepatic copper in
relation to the progression of Wilson's disease
(Hepatolenticular Degeneration)
Amer. J. Pathol. 53 : 883 - 901
- Hardy R.M., J.B. Stevens, C.M.Stowe (1975)
Chronic progressive hepatitis in Bedlington-
Terriers associated with elevated copper
concentrations
Minn. Vet. 15 : 13 - 24
- Hardy .M., J.B. Stevens (1977)
Chronic progressive hepatitis in
Bedlington-Terriers (Bedlington liver disease)
Current Veterinary Therapy VI.
Small Animal Practice 995
- Harper H.A., G. Löffler, P.E. Petrides , L. Weiss (1979)
Physiologische Chemie
2. Auflage 544 - 546
Springer Verlag

- Hultgren B.D., J.B. Stevens , R.M. Hardy (1986 a)
Inherited , chronic progressive hepatic
degeneration in Bedlington Terriers with
increased liver copper concentrations : Clinical
and pathologic observations and comparison with
other copper - associated liver diseases
Amer. J. Vet. Res. 47 : 365 - 377
- Hultgren D., B. Zaspel Menken , A. Saari (1986 b)
Copper inhibition of the thiobarbituric acid
reaction in Bedlington Terriers
Amer. J. Vet. Res 4 : 818 -819
- Jain S. , P.J. Scheuer , B. Archer , S. Newman , S.
Sherlock (1978)
Histological demonstration of copper and copper-
associated protein in chronic liver diseases
J. Clin. Pathol. 31 : 784 - 790
- Johnson G.F., I. Sternlieb , D.C. Twedt , D.S. Grushoff ,
I.H. Scheinberg (1980)
Inheritance of copper toxicosis in Bedlington
Terriers
Amer. J. vet. Res. 41 : 1865 - 1866
- Johnson G.F., D.A. Zawie , S.R. Gilbertson , I. Sternlieb
(1982)
Chronic active hepatitis in Doberman Pinschers
J. Amer. Vet. Med. Ass. 180 : 1438 - 1442
- Johnson G.F., S.R. Gilbertson , S. Goldfischer , P.S.
Grushoff , I. Sternlieb (1984)
Cytochemical detection of inherited copper
toxicosis of Bedlington Terriers
Vet. Pathol. 21 : 57 - 60
- Jubb K.V.F., P.C. Kennedy , N. Palmer (1985)
Pathology of Domestic Animals
Academic Press, Third Edition 2 : 302 - 303
- Kaufmann E. , M. Staemmler (1958)
Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie
Walter de Gruyter & Co , Berlin : 1179 - 1180
- Keen L., B. Lönnerdal , G.L. Fisher (1981)
Age - related variations in hepatic iron ,
copper , zinc and selenium concentrations in
beagles
Amer. J. vet. Res. 42 : 1884 - 1887
- Kelly D.F., S. Haywood , A.M. Bennett (1984)
Copper toxicosis in Bedlington Terriers in the
United Kingdom
J. small Anim. Pract. 25 : 293 - 298

- Kirchgessner M., H. Giessler (1961)
Der Einfluß einer Kupfersulfat-Zulage auf den
N-Ansatz wachsender Schweine
Z. Tierphysiol., Tierernährg. und
Futtermittelkd. 16 : 297 - 300
- Kraft W. (1984)
Kleintierkrankheiten
Band 1 Innere Medizin : 194
Verlag Eugen Ulmer Stuttgart
- Lier H., H. Kasper (1975)
Leberkrankheiten
Aesopus Verlag GmbH , Milano , München ,
Lugano : 155 -156
- Lindquist R.R. (1969)
Studies on the pathogenesis of hepatolenticular
degeneration
II. Cytochemical methods for the localization of
copper
Arch. Pathol. 87 : 370 - 379
- Ludwig J., G.S.A. McDonald , E.R. Dickson , L.R. Elveback,
J.T. McCall (1979)
Copper stains and the syndrome of primary
biliary cirrhosis : evaluation of staining
methods and their usefulness for diagnosis and
triads of penicillamine treatment
Arch. Pathol. Lab. Med. 103 : 467 - 470
- Ludwig J., C.A. Owen Jr., S.S. Barham , J.T. McCall , R.M.
Hardy (1980)
The liver in the inherited copper disease of
Bedlington Terriers
Lab. Invest. 43 : 82 - 87
- Matthews W.B. (1956)
in Diseases of the liver
Pitman Medical Publishing Co., LTD : 509 - 520
- Meulenaar H., T.S.G.A.M. van den Ingh , J. Rothuizen
(1983)
Storage of copper in the liver , an inherited
problem in Bedlington Terriers
Tijdschr. Diergeneesk. 108 : 916 -919
- Owen C.A., E.R. Dickson , N.P. Goldstein , A.H.
Baggenstoss , J.T. McCall (1977)
Hepatic subcellular distribution of copper in
primary biliary cirrhosis
Mayo Clinic Proceedings 52 : 73 - 79

- Owen C.A. Jr., E.J.W. Bowie , J.T. McCall , P.E. Zollman
(1980)
Hemostasis in the copper - laden Bedlington
Terrier : A possible model for Wilson's disease
Haemostasis 9 : 160 -166
- Owen C.A., J. Ludwig (1982)
Inherited copper toxicosis in Bedlington
Terriers
Amer. J. Pathol. 106 : 432 - 433
- Owen C.A. Jr., J.T. McCall (1983)
Identification of the carrier of the Bedlington
Terrier copper disease
Amer. J. Vet. Res. 44 : 694 - 696
- Popper H., F. Schaffner (1979)
Progress in liver disease
Grune & Stratton : 94 - 99
- Remmele W. (1984)
Pathologie IV
Springer Verlag Berlin , Heidelberg , New York ,
Tokyo : 521 - 522
- Ritland S., E. Steinnes , S. Skrede (1977)
Hepatic copper content , urinary copper
excretion and serum ceruloplasmin in liver
disease
Scand. J. Gastroenter. 12 : 81 - 88
- Robertson H.M. , V.P. Studdert , R.E. Reutert (1983)
Inherited copper toxicosis in Bedlington
Terriers
Austral. Veter. J. 60 : 235 - 240
- Romeis B. (1968)
Mikroskopische Technik
16. Auflage, R. Oldenbourg München Wien
67 und 316 - 317
- Rubarth S. (1976)
in E. Joest : Handbuch der speziellen pathol.
Anatomie der Haustiere Paul Parey-Verlag
3. Aufl., Band VI, II. Teil : 1 und 120
- Rubin L.F. (1968)
Heredity of retinal dysplasia in Bedlington
Terriers
J. Amer. Vet. Med. Ass. 152 : 260 - 262
- Scheunert A., A. Trautmann (1976)
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie
6. Auflage, Paul Parey : 319 - 321

- Schreier K. (1979)
Die angeborenen Stoffwechselanomalien
Thieme Verlag Stuttgart : 305 - 311
- Shand A., G. Lewis (1957)
Chronic copper poisoning in young calves
Vet. Rec. 69 : 618 - 621
- Sherlock S. (1965)
Krankheiten der Leber und der Gallenwege
J. F. Lehmanns - Verlag München : 448 -462
- Sherlock S. (1975)
Diseases of the liver and biliary system
Blackwell Scientific Publications, Oxford,
London, Edinburgh, Melbourne : 477 - 489
- Sherlock D.S., J.A. Summerfield , S.W. Bender (1981)
Farbatlas der Leberkrankheiten
Schattauer Verlag Stuttgart New York : 161 -163
- Smythe R.H. (1977)
Fatal disease in Bedlington Terriers
Vet. Rec. 101 : 66 - 67
- Sternlieb I. (1968)
Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes
of patients with Wilson's disease
Gastroenter. 55 : 354 - 367
- Sternlieb I., D.C. Twedt , G.F. Johnson , S. Gilbertson ,
E. Korotkin , N. Quintana , J.H. Scheinberg (1976)
Structural changes in inherited copper toxicity
in Bedlington Terriers
Gastroenter. 71 : 930
- Sternlieb I. (1976)
In "Toxische Leberschäden , Medikamente und
Leber" Hrsg. L. Wannagat
Achte Lebertagung der Sozialmediziner , Bad
Mergentheim, Georg Thieme Verlag Stuttgart
180 - 183
- Sternlieb I. (1979)
In "Klinische Hepatologie" Hrsg. H.A. Kühn,
H. Wernze
Georg Thieme Verlag Stuttgart : 6.382 - 6.385
- Sternlieb I. (1980)
Copper and the liver
Gastroenter. 78 : 1615 - 1628
- Strombeck D.R., W. Rogers , D. Gribble (1976)
Chronic active hepatic disease in a dog
J. Amer. Vet. Med. Ass .169 : 802 - 804

- Strombeck D.R., D. Gribble (1978)
Chronic active hepatitis in the dog
J. Amer. Vet. Med. Ass. 173 : 380 - 386
- Su L.C. (1980)
Copper metabolism in normal dogs and Bedlington-Terriers
Thesis for PhD in Nutrition, Graduate School,
University of Minnesota
- Su L.C., C.A. Owen, P.E. Zollmann (1982)
A defect of biliary excretion of copper in
copperladen Bedlington-Terriers
Am. J. Physiol. 243 : 6231 - 6236
- Thornburg L.P., R.A. Moxley , B.D. Jones (1981)
An unusual case of chronic hepatitis in a Kerry
Blue Terrier
Vet. Med. / Small Animal Clinician 76 : 363 -
364
- Thornburg L.P. (1983)
Postnecrotic canine cirrhosis
Vet. Med. / Small Animal Clinician 78 : 886 -
891
- Thornburg L.P., A. Childs , A.A. Toomey , P. Roudebush
(1983 a)
Postnecrotic canine cirrhosis
1. Clinicopathologic features
Vet. Med. / Small Animal Clinician 78 : 43 - 50
- Thornburg L.P., S.L. Nelson, L.D. Kintner (1983 b)
Postnecrotic canine cirrhosis 2. Diagnosis ,
prognosis and treatment
Vet. Med / Small Animal Clinician 78 : 168 - 173
- Thornburg L.P., A.A. Toomey , C. LaBerge (1983 c)
Postnecrotic cirrhosis 3. Subacute disease
Vet. Med. / Small Animal Clinician 78 : 379 -382
- Thornburg L.P., A. Fischer, J.E. Reinhold (1983 d)
Postnecrotic canine cirrhosis
4. Intermediate stage of disease
Vet. Med. / Small Animal Clinician 78 : 499 -
504
- Thornburg L.P., G.M. Daniels (1983 e)
Postnecrotic canine cirrhosis 5. End - stage
disease
Vet. Med. / Small Animal Clinician 78 : 725 -731
- Thornburg L.P. (1983 f)
Postnecrotic canine cirrhosis 6. Suspected
causes
Vet. Med./ Small Animal Clinician 78 : 886 - 892

Thornburg L.P., G. Rottinghaus , J. Koch , W.R. Hause
(1984)

High liver copper levels in two Dobermann
Pinschers with subacute hepatitis
J. Amer. Hosp. Ass. 20 : 1003 - 1005

Thornburg L.P., M. Beissenherz , M. Dolan , M.F. Raisbeck
(1985 a)

Histochemical demonstration of Copper -
associated protein in the canine liver
Vet. Pathol. 22 : 327 - 332

Thornburg L.P., G. Rottinghaus (1985 b)

What is the significance of hepatic copper
values in dogs with cirrhosis ?
Vet. Med. 5 : 50 -54

Thornburg L.P., D. Shaw, M. Dolan, M. Raisbeck,
S. Crawford, G.L. Dennis, D.B. Olwin (1986)

Hereditary copper toxicosis in West Highland
White Terriers
Vet. Pathol. 23 : 148 - 154

Todd J.R., S.F. Gracey, R.H. Thompson (1962)

Studies on chronic copper poisoning
I. Toxicity of copper sulfate and copper acetate
in sheep
Brit. vet. J. 118 : 482 - 491

Todd J.R., R.H. Thompson (1963)

Studies on chronic copper poisoning
II. Biochemical studies on the blood of sheep
during the haemolytic crisis
Brit. Vet. J. 119 : 161 - 173

Twedt D.C., I. Sternlieb , S.R. Gilbertson (1979)

Clinical , morphologic and chemical studies of
copper toxicosis of Bedlington Terriers
J. Amer. Vet. Med. Ass. 175 : 269 - 275

Uzman L.L. (1956)

Histochemical localization of copper with
Rubeanic acid
Lab. Invest. 5 : 299 - 305

Weiss E., P. Baur, P. Plank (1967)

Die chronische Kupfervergiftung des Kalbes
Vet. Med. Nachr. Heft 1 : 35 - 51

- Weiss E., P. Baur (1968).
Experimentelle Untersuchungen zur chronischen
Kupfervergiftung des Kalbes
Sonderdruck aus "Zentralblatt für
Veterinärmedizin", Verlag Paul Parey
Zbl. Vet., A, 15 : 156 - 184
- Wilsdorf G., S. Willer , T. Burghardt (1985)
Orientating studies into hereditary copper
toxicosis of Bedlington Terrier
Mh. Vet. Med. 40 : 377 - 379
- Wilson A.K. (1912)
Progressive lenticular degeneration: a familial
nervous disease associated with cirrhosis of the
liver
Brain 34 : 295

Danksagung

Herrn Prof. Dr. A. Pospischil danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. J. von Sandersleben möchte ich für die großzügig gewährten Arbeitsbedingungen am Institut danken. Mein Dank gilt ebenso Herrn Dr. Geisel für die Betreuung der Arbeit, für die er mir zu jeder Zeit zur Verfügung stand.

Für technische Hilfeleistungen danke ich Frau Boie, Frau Duzanec, Frau Markgraf sowie Frau Staudinger.

Abschließend möchte ich meinem Freund, Dipl. Ing. H.-G. Zwicker, für das Überlassen seines Computers danken.

Lebenslauf

Am 15.5.1961 wurde ich, Jörg Lechner, als zweites Kind meiner Eltern Walter H. Lechner und Elisabeth Lechner, geb.Dorn, in Nürnberg geboren.

Von 1967 - 1971 besuchte ich die Volksschule, 1971 - 1980 das Melanchthon-Gymnasium in Nürnberg, an dem ich 1980 auch das Abitur ablegte.

Nach 15-monatigem Wehrdienst begann ich im Wintersemester 1981/82 das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im November 1986 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

Im Dezember 1986 begann ich mit den Arbeiten meiner Dissertation.

